

功能性近红外光谱技术在认知障碍中的应用进展

邵佳慧 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, Email: wuyi4000@163.com

【摘要】 认知障碍是指学习、记忆、推理和判断等大脑高级功能出现异常, 进而引起一系列症状, 影响日常和社会生活能力。功能性近红外光谱技术 (fNIRS) 作为一种新兴的脑功能检测技术, 因其价格低廉、便携性好, 且具有实时连续动态捕捉的功能, 在认知障碍的研究领域内展现出巨大的潜力。

【关键词】 功能性近红外光谱技术; fNIRS; 认知障碍; 康复治疗

基金项目: 国家重点研发计划资助 (2018YFC2001700); 上海市科学技术委员会项目资助 (20412420200); 上海市临床重点专科项目 (shslczdk02702)

Funding: National Key R&D Program of China (2018YFC2001700); Innovation project of Shanghai Science and Technology on Yangtze River Delta Alliance (20412420200); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk02702)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.09.022

认知是大脑复杂高级功能的反映, 是人脑通过思维、经验和感觉对信息进行提取、加工、储存的能力, 包括学习、记忆、推理和判断等方面。任何直接或间接导致大脑结构和功能异常的因素都可能引起认知障碍。常见原因包括脑卒中、脑外伤、慢性神经退行性疾病、精神心理疾病等。随着人口老龄化以及生活方式的改变, 目前认知障碍的患者逐年增加, 严重影响其生活质量, 也给家庭与社会带来了沉重负担。所以开展认知障碍机制的研究、认知功能的评估以及康复治疗非常重要。

功能性近红外光谱技术 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 是近年来新兴的一种新型光学成像技术。因其具有价格低廉、便携性好、实时、连续、无创等优点, 已成为脑功能研究的一个新的检测手段。本文就 fNIRS 在认知障碍相关机制、评估及康复治疗中的研究现状与前景作一综述, 为认知障碍的临床研究与治疗提供新思路。

基本原理

fNIRS 的应用基础是近红外光对人体组织的良好穿透性以及血氧含量变化引起的组织光学特性差异。神经血管耦合效应 (neurovascular coupling) 是其基本原理的重要理论依据之一, 神经血管耦合是指大脑神经活动与脑血流、血氧间的一系列复杂的联系, 由大脑微环境中的神经元、神经胶质细胞、神经递质、化学分子等共同参与^[1]。大脑需要通过血液的新陈代谢获得氧气, 供给神经元活动。认知过程中, 大脑活动区域局部会出现脑血流量升高, 血液氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度发生变化。在近红外波段 (700~900 nm), 氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白对其的吸收率存在差异^[2]。通过探测吸收谱, 根据 Beer-Lambert 定律, 可以实时检测出大脑局部区域氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白的相对浓度数据。基于以上理论, 大脑神经活动的活跃性可以通过血氧含量变化间接反映出来^[3], 从而获得认知活动中脑组织局部代谢变化及脑功能活动情况。

应用优势

目前, 常用的脑功能检测技术包括脑电图 (electroencephalogram, EEG) 及其衍生技术事件相关电位 (event-related potential, ERP)、功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 等。fNIRS 是对现有技术的一种较好的补充, 优势如下。

一、便携易穿戴、操作简单、价格低廉

与价格较高和操作复杂的 fMRI、PET 相比, 可携带的 fNIRS 装备穿脱方便, 不限制活动, 且成本较低, 不会给患者带来太大的负担。

二、结果稳定, 不易产生伪影

EEG 和 ERP 对伪影较为敏感, 易受到汗液、肌肉运动等造成的干扰, 而 fMRI 则对头部的运动十分敏感, 所以需要严格的头部固定。fNIRS 对运动伪迹不敏感, 更适用于有交互性需求的试验。

三、适当的空间分辨率和时间分辨率

虽然 fNIRS 的空间分辨率 (10~20 mm) 无法达到 fMRI 的水平 (<4.0 mm), 但仍然要优于 EEG/ERP。因其具有相对较高的时间分辨率 (10 Hz), 可以更准确地捕捉血液动力学的变化, 所以更适用于高级认知领域的脑区功能连接的研究。

四、具有实时连续动态分析的能力

基于 fMRI 原理, 磁共振的信号往往是滞后于神经或生理响应的, 不能准确、实时反映大脑活动; 而 PET 的检测由于使用了放射性示踪物质, 在短时间间隔内重复测量较难实现^[4]。相比之下, fNIRS 可以进行实时连续的监测, 特别是对认知障碍患者的执行能力、言语功能、记忆任务等进行动态分析时具有独特的优势。

五、对环境无特殊要求

fNIRS 不受环境与设备条件的限制, 同样可以用于无法适

应 fMRI 的特殊人群(如含有金属植入物或幽闭恐惧症的患者),也更适用于自然情景中大脑认知活动的检测。

六、兼容性较好

fNIRS 可以与 EEG、fMRI、PET 同时使用,实现同时监测,可用于大样本数据采集。目前已有许多研究尝试将几种检测技术结合,取长补短,实现最优化成像分析^[5-7]。Yuan 等^[5]研究了一种新的成像方法来融合 fNIRS 和 fMRI 测量,为研究血流动力学功能近红外成像和 fMRI 间的动态相互作用提供了较好的方法。

具体应用

既往研究多使用 fNIRS 监测认知障碍患者在执行如阅读、言语、记忆等任务过程中,大脑额叶等部位的局部血氧变化、神经活动和脑区激活情况。

一、阿尔兹海默病轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)

目前国内外的研究中,fNIRS 更多地被应用于检测阿尔兹海默病 MCI 患者。Katzorke 等^[8]使用 fNIRS 测量 MCI 患者言语流利度测试(verbal fluency test, VFT)期间的血流动力学反应。结果发现,与正常人相比,MCI 患者的额颞下皮质血流动力学反应降低。一项关于神经可塑性的研究报告称,MCI 患者在维持认知功能时表现出右侧前额叶皮质的过度激活^[9]。Yoon 等^[10]通过 fNIRS 技术进一步印证了这一结果,在 Stroop 试验中,非遗忘型 MCI 患者与正常人的右侧前额叶皮质活动均被激活,且非遗忘型 MCI 患者激活明显高于正常人。Yeung 等^[11]则利用了 fNIRS 检测 MCI 患者工作记忆(working memory, WM)过程中的神经处理过程。研究发现,正常人在 WM 负荷高时表现出额叶活动,在负荷低时无明显活动。MCI 患者在高负荷 WM 时额叶激活减少,提示 WM 负荷对不同个体的额叶激活模式存在着调节作用。

二、脑卒中和创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)

Tak 等^[12]发现,脑卒中后认知障碍患者双侧大脑额叶对氧的摄取率较正常人高,代表供氧与供氧利用率的流量-代谢耦合比显著降低,提示脑卒中后认知障碍患者的代谢储备丢失。Plenger 等^[13]利用 fNIRS 评估了正常人和 TBI 认知障碍患者的执行能力及执行 Stroop 任务时大脑功能代谢的变化,结果显示在相对简单的颜色命名任务中,TBI 患者的大脑双侧额叶及左侧下顶叶的神经活动更为活跃,提示 TBI 患者大脑双侧额叶及左侧下顶叶的神经效率相对较低,即在完成简单任务时,神经活动需要代偿性增加。

三、脑区功能交互关系

受技术条件限制,早期采用 fNIRS 检测脑功能的研究仅限于大脑前额叶等脑区。随着技术发展,多通道同时检测的技术诞生,fNIRS 实现了从单一部位的检测到多点多通道检测,更加适合具有复杂网络的脑功能研究。认知功能并非由单一的大脑区域控制,而是由广泛分布在大脑中的功能网络控制,故而要求认知相关的大脑区域之间具有高水平的功能交互。

功能连接是指大脑不同区域的神经活动信号的动态同步,可以反映大脑的内部活动特征,并揭示大脑不同区域之间的协同作用。Nguyen 等^[14]通过 fNIRS 系统测量了正常人与认知障碍患者在静息状态和言语流利度测试时的前额叶皮质血流动力学反应,并对功能连接进行了评估。结果表明,在语言流利度测试中,正常人的大脑半球间连接水平明显强于大脑半球内连接水平,而认知障碍患者则无明显差异。此外,与正常人相比,在静息状态下,认知障碍患者的右脑半球内和大脑半球间的连接水平更高,而在语言流利度测试中,其左脑半球内和大脑半球间的连接较低。有效连接可用以揭示各脑区神经活动之间交互作用的因果关系、作用强弱及方向等。Bu 等^[15]利用 fNIRS 技术对脑有效连接进行了评估,结果发现,与正常人相比,认知障碍患者大脑区域间(右前额叶皮质至左前额叶皮质、左前额叶皮质至右枕叶、左前额叶皮质至左枕叶、右枕叶至左前额叶皮质、右前额叶皮质至左枕叶)的有效连接水平明显降低,提示有效连接的降低可能是认知障碍患者认知功能障碍的一个生理标志。从单纯额叶皮质血流变化改变到各脑区功能交互关系的研究,fNIRS 为认知障碍的研究提供了一个新视角和新思路。

力学反应,并对功能连接进行了评估。结果表明,在语言流利度测试中,正常人的大脑半球间连接水平明显强于大脑半球内连接水平,而认知障碍患者则无明显差异。此外,与正常人相比,在静息状态下,认知障碍患者的右脑半球内和大脑半球间的连接水平更高,而在语言流利度测试中,其左脑半球内和大脑半球间的连接较低。有效连接可用以揭示各脑区神经活动之间交互作用的因果关系、作用强弱及方向等。Bu 等^[15]利用 fNIRS 技术对脑有效连接进行了评估,结果发现,与正常人相比,认知障碍患者大脑区域间(右前额叶皮质至左前额叶皮质、左前额叶皮质至右枕叶、左前额叶皮质至左枕叶、右枕叶至左前额叶皮质、右前额叶皮质至左枕叶)的有效连接水平明显降低,提示有效连接的降低可能是认知障碍患者认知功能障碍的一个生理标志。从单纯额叶皮质血流变化改变到各脑区功能交互关系的研究,fNIRS 为认知障碍的研究提供了一个新视角和新思路。

四、康复治疗

在认知障碍的康复治疗中,fNIRS 多被作为康复评估的一种手段,通过脑-机接口等技术在康复治疗中进行实时监测,对康复治疗的效果进行评定。

Viola 等^[16]证实了大脑再灌注康复治疗(brain reperfusion rehabilitation therapy, BRRT)在一定程度上可以改善阿尔兹海默病患者的言语记忆、学习和认知功能障碍,fNIRS 结果则显示了认知障碍患者经 BRRT 治疗过程中,两侧额叶皮质的组织氧饱和度明显改善。Shimizu 等^[17]使用 fNIRS 技术和多任务音乐疗法,发现 MCI 患者前额叶皮质的功能和认知功能改善,表明重复、有节奏的多任务音乐疗法可以激活老年人的前额叶区域。Liao 等^[18]探讨了基于虚拟现实技术的物理和认知训练,对 MCI 患者认知功能、大脑激活和工具性日常生活活动能力的影响。fNIRS 的血流动力学数据显示,与普通的物理和认知训练比较,基于虚拟现实的训练可以使患者前额叶区域的神经活动激活降低更明显。

展望

在认知障碍的相关研究中,fNIRS 作为一种非侵入性的检测手段,具有适当的空间和时间分辨率,有着可携带性、低噪声、低成本、低运动伪迹、对环境 and 体位低要求的特点,可实现动态实时分析,在认知障碍患者中可以监测阅读、言语、工作过程中的脑血氧含量变化。从早期仅仅关注认知障碍患者额叶皮质血流变化,到后期逐渐将目光聚焦至认知相关脑区之间功能交互的联系,从康复治疗评估到认知障碍的物理治疗,fNIRS 为认知障碍的研究提供了新方向。

但是目前 fNIRS 的使用也存在着一些问题。由于近红外光的探测距离限制,其测量范围也仅限于大脑皮质,无法得到大脑深部的信息。且 fNIRS 易受皮质血流变化和全身生理变化(如心率增加)的影响^[19]。此外,fNIRS 用于测量认知任务时血流动力学的方法多种多样,在处理和算法过程中又有许多参数不同,限制了各研究之间的可比性。虽然在其他研究领域,如大脑皮质对运动的控制^[20]中,首次尝试对 fNIRS 的应用、处理和分析进行标准化,但在认知领域内,统一标准尚缺。目前,国内外有关 fNIRS 在脑卒中及 TBI 认知障碍中的应用研究,样本量较少,且大部分研究点主要集中于局部脑区的血氧变化

层面,各脑区之间的功能连接及有效连接还有待研究和探索。尽管存在不足,但 fNIRS 在脑功能及认知障碍的应用中仍具有较大的发展潜力,未来经过不断的改善与优化,有望得到广泛应用。

参 考 文 献

- [1] Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise[J]. *Methods*, 2008, 45(4): 289-299. DOI: 10.1016/j.ymeth.2008.04.005.
- [2] Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(1): 3-13. DOI: 10.1093/bja/aep299.
- [3] Wolf M, Wolf U, Toronov V, et al. Different time evolution of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentration changes in the visual and motor cortices during functional stimulation: a near-infrared spectroscopy study[J]. *Neuroimage*, 2002, 16(3): 704-712. DOI: 10.1006/nimg.2002.1128.
- [4] Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, et al. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fnirs) neuroimaging in exercise-cognition science: a systematic, methodology-focused review[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 466. DOI: 10.3390/jcm7120466.
- [5] Yuan Z, Ye J. Fusion of fNIRS and fMRI data: identifying when and where hemodynamic signals are changing in human brains[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(1): 676. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00676.
- [6] Muthalib M, Anwar AR, Perrey S, et al. Multimodal integration of fNIRS, fMRI and EEG neuroimaging[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10): 2060-2062. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.03.018.
- [7] Pouliot P, Tremblay J, Robert M, et al. Nonlinear hemodynamic responses in human epilepsy: a multimodal analysis with fNIRS-EEG and fMRI-EEG[J]. *J Neurosci Methods*, 2012, 204(2): 326-340. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.11.016.
- [8] Katorke A, Zeller JB, Muller LD, et al. Decreased hemodynamic response in inferior frontotemporal regions in elderly with mild cognitive impairment[J]. *Psychiat Res Neuroimaging*, 2018, 274(1): 11-18. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2018.02.003.
- [9] Yap KH, Ung WC, Ebenezer EG, et al. Visualizing hyperactivation in neurodegeneration based on prefrontal oxygenation: a comparative study of mild Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy controls[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9(1): 287. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00287.
- [10] Yoon JA, Kong IJ, Choi J, et al. Neural compensatory response during complex cognitive function tasks in mild cognitive impairment: a near-infrared spectroscopy study[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019(1): 7845104. DOI: 10.1155/2019/7845104.
- [11] Yeung MK, Sze SL, Woo J, et al. Reduced frontal activations at high working memory load in mild cognitive impairment: near-infrared spectroscopy[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 42(5-6): 278-296. DOI: 10.1159/000450993.
- [12] Tak S, Yoon SJ, Jang J, et al. Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(1): 176-184. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.046.
- [13] Plenger P, Krishnan K, Cloud M, et al. fNIRS-based investigation of the Stroop task after TBI[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(2): 357-366. DOI: 10.1007/s11682-015-9401-9.
- [14] Nguyen T, Kim M, Gwak J, et al. Investigation of brain functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study[J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(9): 201800298. DOI: 10.1002/jbio.201800298.
- [15] Bu L, Huo C, Qin Y, et al. Effective connectivity in subjects with mild cognitive impairment as assessed using functional near-infrared spectroscopy[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(6): 438-445. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001118.
- [16] Viola S, Viola P, Buongarzone MP, et al. New brain reperfusion rehabilitation therapy improves cognitive impairment in mild Alzheimer's disease: a prospective, controlled, open-label 12-month study with NIRS correlates[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2014, 26(4): 417-425. DOI: 10.1007/s40520-013-0185-8.
- [17] Shimizu N, Umemura T, Matsunaga M, et al. Effects of movement music therapy with a percussion instrument on physical and frontal lobe function in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Aging Ment Health*, 2018, 22(12): 1614-1626. DOI: 10.1080/13607863.2017.1379048.
- [18] Liao YY, Tseng HY, Lin YJ, et al. Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2019, 56(1): 47-57. DOI: 10.23736/s1973-9087.19.05899-4.
- [19] Quaresim AV, Ferrari M. Functional near-infrared spectroscopy (fnirs) for assessing cerebral cortex function during human behavior in natural/social situations: a concise review[J]. *Organ Res Methods*, 2019, 22(1): 46-68. DOI: 10.1177/1094428116658959.
- [20] Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, et al. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks[J]. *Neurophotonics*, 2017, 4(4): 41403. DOI: 10.1117/1.NPH.4.4.041403.

(修回日期:2021-08-03)

(本文编辑:凌 琛)